



**ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA**

7. ŠOLA O MELANOMU

Izročki predavanj

Ljubljana, dne 21. oktober 2011

SEDMA ŠOLA O MELANOMU

dne 21. oktobra 2011

Organizator: Sekcija internistične onkologije pri SZD, Onkološki inštitut Ljubljana in Katedra za onkologijo

LJUBLJANA, Onkološki inštitut, Predavalnica, stavba C, Zaloška 2, Ljubljana

Organizacijski in Strokovni odbor: Janja Ocvirk, Primož Strojan, Marko Hočevar

PROGRAM:

- 7.00 – 8.30** **Registracija udeležencev**
- 8.30 – 8.45** **Uvod**
prof. dr. Marko Snoj dr. med.
- 8.45 – 9.15** **Praktični pristop k pregledu pacienta s številnimi pigmentnimi spremembami na koži**
Aleksandra Dugonik, dr. med.
- 9.15 – 9.45** **Kriteriji za nujnost napotitve k dermatologu zaradi kožnega tumorja**
asist. Tanja Ručigaj Planinšek
- 9.45 – 10.15** **Slikovne preiskave pri bolnikih z melanomom**
dr. Maja Marolt Mušič, dr. med.
- 10.15 – 10.45** **Vloga patologa v diagnostiki malignega melanoma**
asist. Jože Pižem, dr. med.
doc. dr. Boštjan Luzar, dr. med.
- 10.45 – 11.00** **Razprava**
- 11.00 – 11.15** **Odmor**
- 11.15 – 11.45** **Bolnik z melanomom pri plastičnem kirurgu**
prof. dr. Uroš Ahčan, dr. med.
- 11.45 – 12.15** **Kirurško zdravljenje melanoma**
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.
- 12.15 – 12.30** **Mesto radioterapije v zdravljenju melanoma**
prof. dr. Primož Strojan
- 12.30 – 12.45** **Razprava**

- 12.45 – 13.30** **Kosilo**
- 13.30 – 13.50** **Sistemsko adjuvantno zdravljenje melanoma**
doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 13.50 – 14.10** **Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma**
doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 14.10 – 14.30** **Klinična pot obravnave bolnika z melanomom in multidisciplinarni pristop k zdravljenju**
prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.
doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- 14.30 – 14.45** **Razprava**
- 14.45 – 15.00** **Odmor**
- 15.00 – 17.30** **Predstavitev kliničnih primerov bolnikov**

- ~ **Z vidika dermatologa (30 min):**
Primer 1: Aleksandra Dugonik, dr. med.
Primer 2: Katarina Šmuc Berger, dr. med.
- ~ **Z vidika kirurga (30 min):**
Primer 3: prof. dr. Marko Snoj, dr. med.
Primer 4: prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.
- ~ **Z vidika internista onkologa (30 min):**
Primer 5: Tanja Mesti, dr.med., mag. Martina Reberšek, dr. med.
Primer 6: Marko Boc, dr. med.; doc. dr. Janja Ocvirk, dr. med.
- ~ **Z vidika radioterapevta (30 min):**
Primer 7: prim. Boris Jančar, dr. med.
Primer 8: mag Uroš Smrdel, dr. med.; prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.
- ~ **Primer bolnika z limfedemom (15 min):**
Primer 9: asist. Tanja Ručigaj Planinšek, dr. med.
- ~ **Primer elektrokemoterapije (15 min):**
Primer 10: dr. Nebojša Glumac, dr. med., prof. dr. Gregor Serša

17.30 – 18.00 **Razprava in zaključki**



Praktični pristop k pregledu pacienta s pigmentnimi spremembami na koži

ALEKSANDRA DUGONIK
 Oddelek za kožne in spolne bolezni
 UKC Maribor

odkrivanje melanoma v zgodnjem stadiju

diagnostične in terapevtske odločitve na osnovi:

- sodobnih epidemioloških spoznanj
- sodobne diagnostike in organizacije dela
- primarne in sekundarne preventve

diagnostične in terapevtske odločitve na osnovi sodobnih epidemioloških spoznanj

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM

Številne epidemiološke raziskave kažejo, da so določene fenotipske značilnosti kože in las povezane z večjo incidenco KM in jih zato uvrščamo med dejavnike tveganja za razvoj KM

Skupina	Relativno tveganje za razvoj KM
nizko	2 - 3
zmerno	3 - 6
povečano	10 - 20
Izredno povečano	> 100

Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multinecker case-control study of the central malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. J Invest Dermatol 1994; 102(5): 695-9.

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

- faktor tveganja za razvoj KM = linearno naraščajoče število melanocitnih nevsos
- delitev števila nevsosov na skupine do 10, 50, 100 in več kot 100: v vsaki nadaljnji skupini se relativno tveganje podvoji

Melanocitni nevsosi

Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multinecker case-control study of the central malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. J Invest Dermatol 1994; 102(5): 695-9.



Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

Atipični melanocitni nevusi

- relativno tveganje je nekoliko večje (1,6) že pri manjšem številu (1-4) atipičnih nevusov na koži
- pri večjem številu (>5) se poveča na 6,1 (zmerno tveganje) in se nato ne večja z večanjem števila atipičnih nevusov
- določanje kriterijev za AMS* zgolj na podlagi kliničnih znakov in ne histološke slike

* sindrom atipičnih nevusov

Garbe C, Bultner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing Cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the central malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. J Invest Dermatol 1994; 102(5): 695-9.

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM :

Maligna transformacija melanocitnih nevusov (N + melanomi)

- redok pojav
1: 200.000 nevusov na leto pri ljudeh mlajših od 40 let
1: 33.000 za moške nad 60. letom starosti
- le 20 - 30 % KM razvije iz melanocitnega nevusa
- življenjsko tveganje za razvoj KM iz MN do 80. leta starosti za osebo staro 20 let:
0,03 % (1 na 3.164) za moške in 0,009 % (1 na 10.800) za ženske
- za N+ melanome značilen fenotip z velikim številom nevusov
- značilna za mlajše bolnike
trup
površinsko rastoči tip KM (SSM)
lanjše KM

Tsao H, Devona C, Grogans W. The transformation rate of moles into cutaneous melanoma. Archives of Dermatology 2003; 139: 282-8.

Fenotip kot napovedni dejavnik za razvoj KM:

Barva kože in las

- dejavnik tveganja za razvoj KM pri svetlih tipih kože je 1,4, ki pa se razvije zgolj ob dodatnem vplivu zunanjih dejavnikov oz. izpostavljenosti kože UV svetlobi
- Relativno tveganje za rdeče lase : 3,5 (zmerno)

Garbe C, Bultner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the central malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. J Invest Dermatol 1994; 102(5): 695-9.

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

Družinska obremenjenost s KM

- večje pri posamezniku, ki ima vsaj dva sorodnika s KM v prvem kolenu ali več bolj oddaljenih sorodnikov, ki so prav tako oboleni za KM
- v povprečju 10-20 let prej kot pri sporadičnih primerih
- sorodniki z multiplimi KM

Stopnja tveganja za razvoj KM > 100, pri manjšem številu sorodnikov s KM se zmanjša na 8-10

Roberts DLL, Anstey AV, Barlow RI, Cox NH on behalf of the British Association of dermatologist and Newton Bishop JA, Corrie PG, Evans J, Gore ME, Hall PN, Kirkham N on behalf of the Melanoma Study Group UK. Guidelines for the management of cutaneous melanoma. Br J Dermatol 2002; 146: 7-17

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

Kongenitalni nevusi (KMN)

- pri bolnikih s KMN pojavlja KM v 0,05 % do 10,7 %
- tveganje za razvoj KM pri posameznikih, ki imajo KMN, 465-krat večje v obdobju otroštva in adolescence
- tveganje za razvoj KM v KMN korelira z velikostjo KMN,
- KMN s $\varnothing > 20$ cm imajo tveganje za pojav KM > 100
- ni uporabnih raziskav, ki bi opredelile tveganje za pojav KM v srednje velikih KMN (\varnothing 1,5 do 20cm)
- tveganje za pojav KM v malih KMN ($\varnothing < 1,5$ cm) neznano: težko razločevanje od navadnih melanocitnih nevusov

Krengel S, Hauschild A, Shaefer T. Melanoma risk in congenital melanocytic nevi: a systematic review. Br J Dermatol 2006; 155: 1-8
Carli P, Salvini C. Melanocytic nevi. In: Williams H, ed. Evidence-based dermatology. 2nd ed. Blackwell Publishing, Oxford 2008: 339

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

KM in druge oblike kožnega raka

- relativno tveganje za razvoj sekundarnega KM je > 10
- največje v prvih dveh letih po primarnem KM
- nemelanomske oblike raka : tveganje zmerno povečano, cca 4

Dejavnik tveganja za razvoj KM:

Aktinične okvare kože

- Pri znakih, značilnih za aktinično okvaro kože, npr. aktinični oziroma solarni lentigo, že manjše število sprememb tega tipa na koži posameznika zveča relativno tveganje za 2,1, veliko število pa za 3,4

Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S et al Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multimeric case-control study of the central malignant melanoma Registry of German Dermatological Society. J Invest Dermatol. 1994; 102(5): 695-9.



diagnostične in terapevtske odločitve ob sodobni organizaciji dela

Kaj je dermoskopija ?



... je tehnika optične povečave in dodatne osvetlitve zgornjih plasti kože, ki omogoča ogled morfoloških struktur v koži



Strukture v koži

Unna (1885):

“ vzorec v pigmentni leziji na koži je posledica disperzije svetlobe na keratinocitih v epidermisu in področnih akumulacij pigmenta (posebej melanina)



dermatoskopija

NI NADOMESTEK HISTOLOGIJE

- ne da vedno odgovora ali je lezija MM
- pomoč pri odločitvi, ali naj bo suspektna lezija ekscidirana in histološko opredeljena

primarna in sekundarna preventiva



Primarna preventiva



- izobraževalni program "Varno s soncem"
- popularizacija postopka samopregledovanja in prepoznavanja suspektnih lezij na koži
- priporočila za zakonsko direktivo MZ o nevarnostih solarijev

Priporočila za zakonsko omejitev uporabe solarijev ZSD, maj 2002



sekundarna preventiva s strani dermatologov

- diagnostika suspektnih lezij na koži terapije
- presejalni pregledi ?
Število dermatologov stroški
- pregledovanje bolnikov po primarnem melanomu digitalna dermoskopija
- pregledovanje bolnikov s povečanim tveganjem za razvoj KM



"Soproga je bila tista, ki ga je opozorila na nevsakdanje znamenje, vendar se njena prigovarjanja, naj obišče dermatologa, na začetku ni odzval. Ker je kot vsaka mlada mama pogosto preveč zaščitniška do svoje družine, jo je jemal nekoliko z rezervo. Pravo resnejše opozorilo so prinesle fotografije malignih znamenj, ki si jih je ogledal v službi"

Jan Uderman, 32-letni očka dveh deklic

- 44% pacientov opazi KM sama (57,1% ženski : 33,8% moških)
- 25,3 % z zdravniki
- 18,6% partnerji (partnerka 26,7% : 8,1% partner)
- 12,1% ostali

Epidemiološka študija /Queensland /vzorec 3772 bolnikov s KM

Caill P, Salvari C. Melanocytic nevi. In: Williams H, ed. Evidence-based dermatology, 2nd ed. Blackwell Publishing, Oxford 2008: 339

preventiva na primarni ravni

- lastno izobraževanje
nepravilna obravnava suspektnih lezij na koži s strani zdravnikov
- načrtno vzpodbujanje samopregledovanja kože
- poznavanje strokovnih smernic za obravnavo bolnika s suspektno lezijo na koži oz. po KM
- presejalni pregledi?
Iskanje posameznikov s povečanim tveganjem za razvoj KM znanje? stroški?

NUJNOST NAPOTITVE V DERMATOONKOLOŠKO AMBULANTO

Tanja Planinšek Ručigaj
Dermatovenerološka klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana

Kategorija	NUJNO	HITRO	BITRO	REDNO
Čas obravnave	Isti dan		v treh mesecih	v šestih mesecih
Nabliž napotitve	z urgentno napotnico oziroma z oznako NUJNO (podpis zdravnika)		z redno napotnico z oznako HITRO (podpis zdravnika)	z redno napotnico
			– triaža glede na diagnozo in priložene podatke in / ali izvide z dogovorom osebnega zdravnika	

NAPOTITVE

Diagnoza	Ohižajna napotitev	Lajenje	Opomba
Suspektni melanom	NUJNO		
Suspektno znamenje		HITRO (s priplsom, da sum na MMII)	Glede na triažiranje napotnic bo pregledan takoj ali klican na takojšen pregled
Suspektno znamenje		s priplsom, da sum na MMII	Glede na triažiranje napotnic bo pregledan takoj ali klican na takojšen pregled

NAPOTITVE

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VARNOSTNI ROB PRI RESEKCIJI	DODATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREŽIVETJE
0 (IN SITU)	Melanom ni presegel bazalnega omejevalca	ni potrebna	v vse smeri	Samo sledenje	Lokoregionalno – kirurg 1x po eksciziji v 1. mesecu Ostala koža – dermatolog (2x leto prvih 5 let, nato 1x leto do konca življenja); 1. obravnava 1-6 mesecev po eksciziji	~ 95%
IA	Tumor debel ali manj, brez razjede	Ob simplemih – RTG PC - UZ - bergavčne lože - urebaha - punkcija	v vse smeri	Samo sledenje	Lokoregionalno – kirurg 1x po eksciziji v 1. mesecu Ostala koža – dermatolog (2x leto prvih 5 let, nato 1x leto do konca življenja); 1. obravnava 1-6 mesecev po eksciziji	~ 95%
* IA: NAPOTITEV NA ONKOLOŠKI INŠTITUT (Zakotška cesta 2, 1000 Ljubljana, v/farmacije na tel. 01 5879 192)						

NAPOTITVE

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VARNOSTNI ROB PRI RESEKCIJI	DODATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREŽIVETJE
IB	-Tumor debel ali ravnj, z razjedo -Tumor debel 1,01 do, brez razjede	Ob simplemih – RTG PC - UZ - bergavčne lože - urebaha - punkcija	Široka ekscizija in BVB (do 3 mesece po diagnostični eksciziji melanoma)	BVB poz.: nadaljni postopek stadij III	Pri onkologu Ostala koža – dermatolog (2x leto prvih 5 let, nato 1x leto do konca življenja); 1. obravnava 1-6 mesecev po eksciziji	~ 81% ~ 67%

NAPOTITVE

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBDELAVA	VARNOSTNI ROB PRI RESEKCIJI	DODATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLEDI	5-LETNO PREŽIVETJE
II					Pri onkologu Ostala koža – dermatolog (2x leto prvih 5 let, nato 1x leto do konca življenja); 1. obravnava 1-6 mesecev po eksciziji	45 do 75%
IIA	-T 1,01-1, z razjedo -T 2,01-1, brez razjede	Ob simplemih – RTG PC - UZ - bergavčne lože - urebaha - punkcija	Široka ekscizija in BVB (do 3 mesece po diagnostični eksciziji melanoma)	BVB poz.: nadaljni postopek stadij III	Pri onkologu Ostala koža – dermatolog (2x leto prvih 5 let, nato 1x leto do konca življenja); 1. obravnava 1-6 mesecev po eksciziji	~ 77% ~ 70%
IIB	-T 2,01-1, z razjedo -T > 2, brez razjede	Ob simplemih – RTG PC - UZ - bergavčne lože - urebaha - punkcija	Široka ekscizija in BVB (do 3 mesece po diagnostični eksciziji melanoma)	BVB neg. in tumor > ali > z razjedo za BFN BVB poz.: nadaljni postopek stadij III	Pri onkologu Ostala koža – dermatolog (2x leto prvih 5 let, nato 1x leto do konca življenja); 1. obravnava 1-6 mesecev po eksciziji	~ 61% ~ 67%
IIC	T > 2, z razjedo	Ob simplemih – RTG PC - UZ - bergavčne lože - urebaha - punkcija	Široka ekscizija in BVB (do 3 mesece po diagnostični eksciziji melanoma)	BVB neg. in tumor > ali > z razjedo za BFN BVB poz.: nadaljni postopek stadij III	Pri onkologu Ostala koža – dermatolog (2x leto prvih 5 let, nato 1x leto do konca življenja); 1. obravnava 1-6 mesecev po eksciziji	~ 45%

NAPOTITVE

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBLIČLAVA	VALORNIČNI RIZIK PRI RESEKCIJI	DOBATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLED	5-LETNO PREŽIVELJE
III					Individualno pri dermatologu	27 do 69%
III	I/IV penisna	RTG prsnih organov, FJSJ jetni testi Ostale preiskave ob simptomih	Divekija bezgavčnih loč	IFN ali observacija	Individualno pri dermatologu	
IG	Klimično poruščen stadij	Biopsija s tanko iglo, RTG prsnih organov, CT možganov, Ostale preiskave ob simptomih	Širša ekscizija - disekcija bezgavčnih loč	Obsotanje kakor so zapete ved kol. l. bezgavke ali več kol ali preseljanje zapule	Individualno pri dermatologu	
III	loč stadij	Biopsija s tanko iglo, RTG prsnih organov, Ostale preiskave ob simptomih	Popolna klinična ekscizija, če je mogoča sicer: -obsotanje - sistemsko zdravljenje -trihima perforirajo ali infuzija		Individualno pri dermatologu	

STADIJ	OPIS	DIAGNOSTIČNA OBLIČLAVA	VALORNIČNI RIZIK PRI RESEKCIJI	DOBATNO ZDRAVLJENJE	KONTROLNI PREGLED	5-LETNO PREŽIVELJE
IV					Individualno pri dermatologu	7 do 19%
IV	Tumor katerekoli debeline, bolezen se je razširila na oddaljene organe, na primer pljuča, jetra	Biopsija s tanko iglo, RTG prsnih organov, LDH, Ostale preiskave ob simptomih (CT,PET,MRI)	Širša ekscizija - disekcija bezgavčnih loč	Obsotanje kakor so zapete ved kol. l. bezgavke ali več kol ali preseljanje zapule	Individualno pri dermatologu	
IV	Tumor katerekoli debeline, bolezen se je razširila tudi v možgane	Biopsija s tanko iglo, RTG prsnih organov, LDH, Ostale preiskave ob simptomih (CT,PET,MRI)	Širša ekscizija - disekcija bezgavčnih loč	Obsotanje kakor so zapete ved kol. l. bezgavke ali več kol ali preseljanje zapule	Individualno pri dermatologu	

Diagnoza	Običajna narodilov	Izjema	Opomba
Suspektni melanom	IIITRO		
Pigmentni nevusi	REDNO	1. HITRO: -visoko tveganje za melanom (pozitivna osebna ali družinska anamneza) 2. NUJNO: -sum na melanom	
Kongenitalni nevusi	REDNO	1. HITRO: - v 1. mesecu 2. IIITRO: -če je nevus večji od 6 cm ali na izjemno neugodnih lokacijah (obraz, roka, stopalo, spolovilo) 1. NUJNO: -sum na melanom	
Poškodba pigmentnega nevusa	REDNO		
Nemelanomski kožni rak: -SCC -BCC -drugi	REDNO	1. HITRO: -hitro večanje tumorja ali tumor v področju obraza	

Nerizični BCC:

- dermatolog: terapija
- osebni zdravnik nadaljne kontrole

Srednje rizični BCC:

- dermatolog: 1x/letno, 3 leta

Visoko rizični BCC:

- dermatolog: 1x/na 6.mesecev, 3 leta

SCC:

- dermatolog: terapija
- dermatolog: 1. leto 1x/na 6.mesecev, nato do 5. leta 1x/letno

Visoko rizični SCC:

- dermatolog: 1x/na 6.mesecev, do 5. leta

Posamezne AK:

- dermatolog: terapija
- osebni zdravnik nadaljne kontrole

Več AK:

- dermatolog individualno; 1x/letno

Diagnoza	Običajna napoved	Izjema	Opomba
Suspektni melanom	NUJNO		
Pigmentni nevusi	REDNO	1. HITRO: -visoko tveganje za melanom (pozitivna osebna ali družinska anamneza) 2. NUJNO: -sun na melanom	
Kongenitalni nevusi	REDNO	1. HITRO: - v 1. mesecu 2. HITRO: -če je nevus večji od 6 cm ali na izjemno neugodnih lokacijah (obraz, roka, stopalo, spolovilo)	
Poškodba pigmentnega nevusa	REDNO	1. NUJNO: -sun na melanom	
Nemelanomski kožni rak: -SCC -BCC -drugi	REDNO	1. HITRO: -hitro večanje tumorja ali tumor v področju obraza	
Prekanceroze: aklinične karatoze	REDNO		

N
A
P
O
T
I
T
E
V

Šola prepoznavanja melanoma in drugih kožnih tumorjev: pomlad 2012, predavalnica DK

Program

- Kviz prepoznavanja malignih in benignih kožnih tumorjev
- Melanocitne proliferacije in melanogeneza
- Melanom (prepoznavanje, s poudarkom na diferencialni diagnozi)
- Bazalnocelični karcinom kože (prepoznavanje, s poudarkom na diferencialni diagnozi)
- Ploščatocelični karcinom kože (prepoznavanje, s poudarkom na diferencialni diagnozi)
- Benigni tumorji kože (prepoznavanje, s poudarkom na diferencialni diagnozi)
- Pristop k bolniku z melanomom
- Pristop k bolniku s številnimi melanocitnimi nevusi
- Kviz prepoznavanja malignih in benignih kožnih tumorjev

N
A
P
O
T
I
T
E
V

Slikovne preiskave pri bolnikih z malignim melanomom

asist dr. Maja Mušič, spec. radiologije

Oddelek za radiologijo, OI

Oktober 2011

Slikovne preiskave pri MM

1. Pregled slikovnih preiskav

2. Novejše metode pri zamejitvi bolezni

3. Slikovne metode pri sumu na progres

Slikovne preiskave

Morfološke :

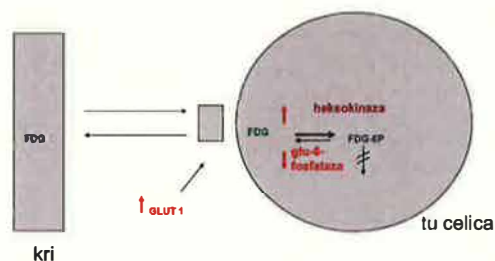
- ❖ UZ
- ❖ Rtg
- ❖ CT
- ❖ MR

Funkcionalne:

- ❖ PET/CT
- ❖ MR
- ❖ Specifična KS
- ❖ Difuzija
- ❖ spektroskopija

PET/CT

- ❖ FDG (povišan metabolizem fluor - deoksi glukoze v malignih tumorjih)



PET/CT- lažno pozitivno kopičenje

- ❖ po punkciji ali oper. posegu (celjenje rane)
- ❖ po radio in/ali kemoterapiji
- ❖ rastni faktorji (kopičenje v kostnem mozgu in vranici)
- ❖ benigne lezije (priželjc, paratroid, adenom, ginekomastija, polipi, miomi)
- ❖ fiziološko
- ❖ artefakti

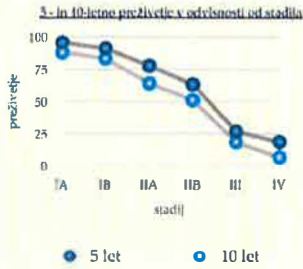


PET/CT- lažno negativno kopičenje

- ❖ Ni kopičenja zaradi začasne blokade
- ❖ Mlg lezije < 5-7 mm
- ❖ Počasi rastoči in dobro diferencirani tumorji
 - ❖ neuroendokrini tumorji,
 - ❖ bronhoalveolarni ca,
 - ❖ lobularni karcinom dojke,
 - ❖ mucinozni karcinom,
 - ❖ low grade sarcoma

Napovedni dejavniki -MM

- ❖ Status regionalnih bezgavk
 - ❖ število
 - ❖ mikro-, makrometastaze
- ❖ Debelina primarnega tumorja
 - ❖ + /- ulceracija



AJCC, 2007

Postopek ob sumu na MM

1. ❖ Diagnostična ekscizija sumljive pigmentne lezije (PL) z varnostnim robom 2- 5 mm
2. ❖ Radikalna ekscizija in biopsija varovalne bezgavke (BVB)
3. ❖ Disekcija bezgavčne lože



Priloga 104 Klinična kož. 07/2007

Pomen UZ preiskave

- ❖ Zamejitev bolezni ob odkritju
 - ❖ UZ preiskava primarne lezije
 - ❖ UZ preiskava regionalne bezgavčne lože
- ❖ Follow – up
- ❖ Ponovitev bolezni

Hariand C. C. et al., Br J Dermatol, 2000
Binder M., et al., Eur J Cancer, 1997

UZ- primarni MM

UZ-preiskava primarne pigmentne lezije ne more nadomestiti kliničnega pregleda.

Na UZ-preiskavo naj bodo napoteni le bolniki, ki imajo po dermoskopskem pregledu PKL, sumljivo za MM

UZ-izmera debeline primarnega MM je objektivna metoda z visoko ponovljivostjo med različnimi preiskovalci.

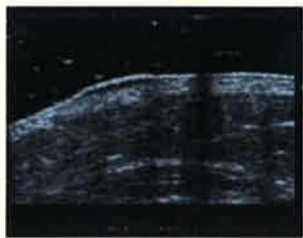
Dermoskopija in UZ nista metodi, s katerima lahko vedno razlikujemo benigne pigmentne lezije od MM.

Mušič M. Pomeni UZ preiskave... Doktorska disert. 2010

UZ – primarni MM



4 mm



0.4 mm

UZ izgled MM

Biopsija varovalne bezgavke(SNB)

- ❖ je minimalno invazivna
- ❖ zanesljivo pokaže prizadetost regionalnih bezgavk
- ❖ opredeli bolnike z okultnimi metastazami, pri katerih nato napravimo terapevtsko disekcijo celotne bezgavčne lože

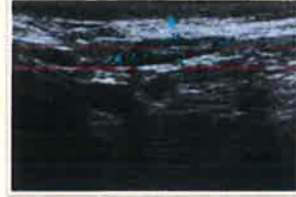
Morton et al Arch Surg. 1992

UZ bezgavčne lože

- ❖ Neinvazivna metoda
- ❖ Relativno poceni
- ❖ Dostopna
- ❖ Izmerimo največji premer bezgavke
- ❖ Odvisna od izvajalca

UZ- Benigna bezgavka

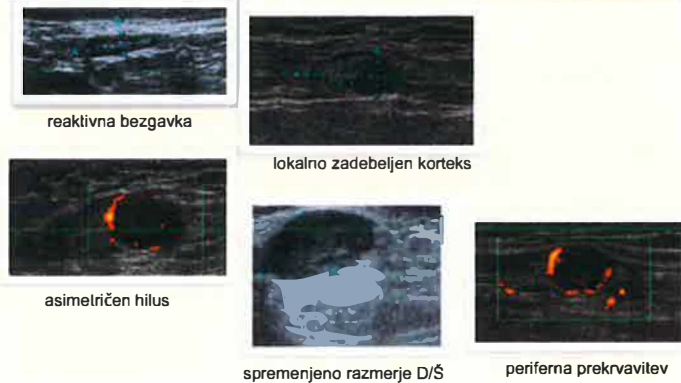
- ❖ Razmerje dolžina/ širina > 2
- ❖ Hiperehogen hilus
- ❖ Hilusni tip prekrvavitve



Maligna bezgavka



Maligna bezgavka

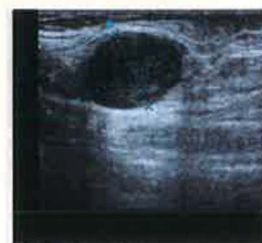


UZ- bezgavčna loža

- ❖ 10-15% bolnikov z MM ima zasevke v bezgavkah
- ❖ 5-10% bolnikov lahko prihranimo en operativni poseg
- ❖ Metastaze $< 2 - 4$ mm UZ niso vidne (teh je večina)
- ❖ Različni rezultati med študijami

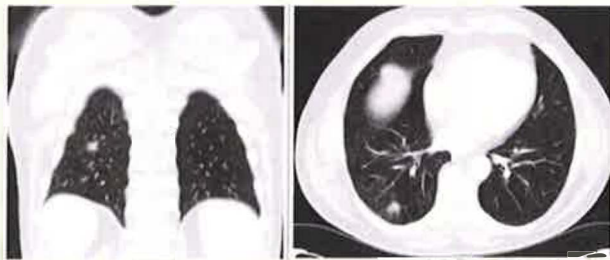
UZ region. bezgavčne lože- follow up

- ❖ UZ preiskava regionalne bezgavčne lože je visoko občutljiva
- ❖ Bolj občutljiva od palpacije
- ❖ + TIAB : dokončna dg
- ❖ Podaljšuje preživetje
- ❖ Različna senzitivnost, specifičnost



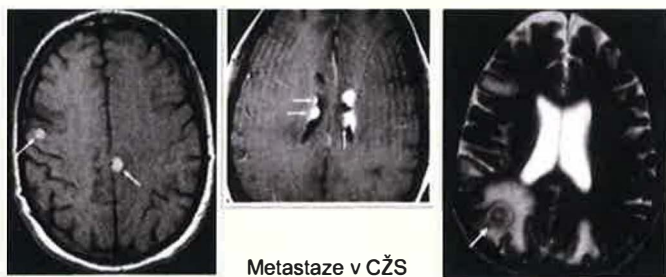
Ponovitev bolezni- CT

MM najpogosteje zaseva v pljuča



CT- pljučna metastaza

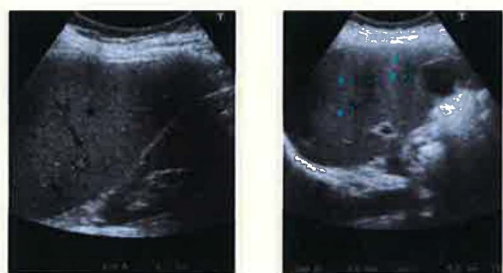
MM- možganske metastaze



Metastaze v CŽS
49-73%

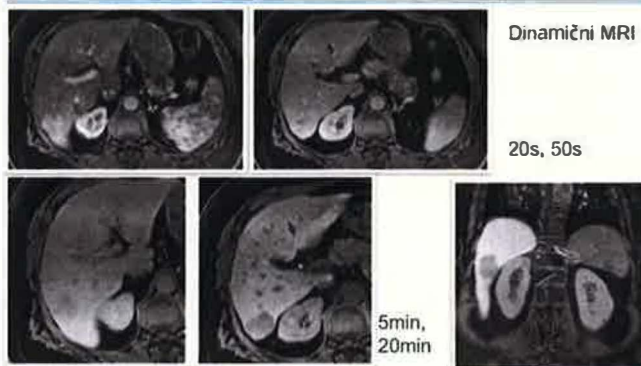
©2011 by Radiological Society of North America

Ponovitev bolezni- UZ



UZ – jetrne metastaze

MM – ponovitev bolezni



Dinamični MRI

20s, 50s

5min,
20min

Ponovitev bolezni - CT



Metastaza L ingvinalno

RECIST- ocena odgovora na th

- Maksimalen premer 5 lezij
- Največ dve leziji na organ
- Vsota premerov
- Povečanje za > 20% - PROGRES
- Zmanjšanje >30% - REGRES
- STAGNACIJA
- KOMPLETEN REGRES

Vloga patologa v diagnostiki malignega melanoma

Prof. dr. Boštjan Luzar,
Doc. dr. Jože Pižem

Inštitut za patologijo
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
Ljubljana

Pregled predavanja

- Zakaj je histološka analiza melanocitnih lezij (lahko) problematična
- Histološki kriteriji za melanom
- Klinično patološki tipi melanoma
- Histološke različice melanoma
- Standardiziran histološki izvid melanoma

Nekaj dejstev o melanocitnih lezijah

- Melanocitne spremembe lahko ustrezno in zanesljivo opredelimo (95%)
 - Melanocitni nevus
 - Melanom
- Zanesljiva diagnoza občasno problematična (do 5%)
 - Atipični Spitz nevus
 - Atipični blue nevus
- Natančna histološka diagnoza izjemoma ni mogoča
 - Melanocitna lezija nejasnega malignega potenciala

Najpogostejši vzroki neustreznih diagnoz

- Neustrezni klinični podatki
- Neustrezen vzorec za histološko preiskavo
- Pomanjkanje izkušenj patologa
- Subjektivnost histoloških parametrov za oceno melanocitnih sprememb
 - Simetričnost
 - Lateralna razmejenost
 - Dozorevanje melanocitov v globini

! Melanocitne spremembe ne berejo ustreznih patoloških učbenikov

Kaj vsebuje idealen izvid patologa

- Pravilno diagnozo
- Histološke napovedne dejavniki
 - ⇒ lokalne ponovitve tumorja
 - ⇒ zasevkov
- Ugotavljanje temeljitosti kirurškega posega
 - ⇒ resekcijski robovi

Kaj patolog potrebuje za ustrezno diagnozo?

- ustrezen vzorec
- ustrezne klinične podatke
 - ⇒ lokalizacijo spremembe
 - ⇒ starost bolnika
 - ⇒ anamnestične podatke
 - koliko časa,
 - kako hitro,
 - predhodni posegi, ...

Pri melanocitnih lezijah se izogibamo

- 'Punch' biopsij
- 'Shave' biopsij
- Probatornih ekscizij
- ...

■ Ne omogočijo natančne ocene celotne lezije in zvečujejo možnost napačne interpretacije!!!

Melanocitni nevusi na posebnih mestih

imajo
arhitekturne
in
citološke
posebnosti,
ki na običajnih mestih niso prisotne!

**Klinični podatki so
KLJUČNI
za ustrezno vrednotenje
histoških vzorcev**

Melanom

Maligni tumor melanocitov

Mesto vznika

- **Koža (90%)**
- Sluznice (ustna, nosna, požiralnik, anus, spolovila, veznica)
- Uvea (horoidea, ciliarnik, iris)
- Leptomeninge
- Mehka tkiva (svetlocelični sarkom = melanom mehkih tkiv)

Melanom lahko vznikne

- Brez predhodne lezije ('de-novo')
- Melanocitnem nevusu
 - kongenitalni
 - pridobljeni
 - displastični
 - modri nevus
 - dermalna dendrocitoza (Ota nevus, Ito nevus, ...)

Melanom praviloma
vznikne
znotraj epidermisa.

Primarni intradermalni melanomi
So izjemno redki!!!

Histološki kriteriji malignosti

Epidermalni del

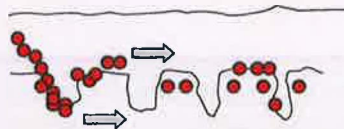
- Nesimetričnost
- Neostra omejenost
- Neenakomerno velika gnezda
- Velika gnezda s stanjšanim epidermisom
- Posamezni melanociti
- **Lentiginozna rast**
- **Pagetoidna rast**
- Atipični melanociti
- **Veliki nukleoli**

Dermalni del

- Nesimetričnost
- Odsotnost zorenja
- Neenakomerno razporejen pigment
- Pigment v globini
- Prisotnost mitoz
- Atipični melanociti
- **Veliki nukleoli**

Melanom - koncept radialne faze rasti

- horizontalna rast tumorskih celic
 - znotraj epidermisa
 - papilarni dermis
- tumorske celice nimajo sposobnosti zasevanja



- ni tvorbe nodusa
- odlična napoved bolezni !!!

Radialna faza rasti

- Vsi melanomi *in situ*
- Invazivni melanomi
 - Clark II: posamezne celice v papilarnem dermisu
 - Izjemoma Clark III: izpolnjen papilarni dermis, vendar gnezda manjša od junkcijskih
 - Mitotična aktivnost odsotna
- ! Začetna stopnja progresije z zanemarljivim metastatičnim potencialom

Melanom v vertikalni fazi rasti
brez radialne faze rasti
=
nodularni melanom

Klinično-patološki podtipi

- | | |
|---------------------------|-----|
| ■ površinsko rastoči | 80% |
| ■ akralni lentiginozni | 10% |
| ■ lentigo maligna melanom | 5% |
| ■ nodularni | 5% |

Klinični podtip ne vpliva na izid bolezni

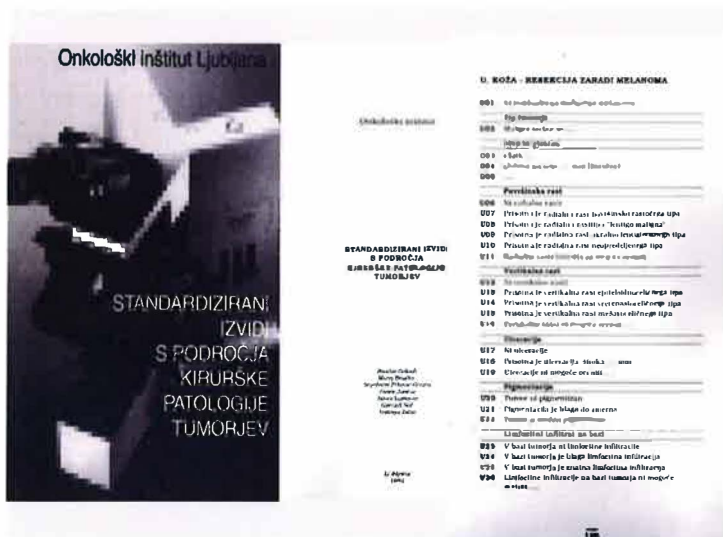
Terminologija

- Lentigo maligna = melanom *in situ*
- Lentigo maligna melanom = invazivni melanom

Histološke različice melanoma

- Nevoidni melanom
- Spitzoidni melanom
- **Dezmoplastični / nevrotropni melanom**
- Pigment sintetizirajoči melanom (hipermelanotični, 'animal type')
- **Blue-nevus-u podoben melanom**
- Pečatnocelični melanom
- Rabdoidni melanom
- **Melanom, ki tvori rozete**
-

Katere podatke vsebuje histopatološki izvid pri malignem melanomu?



Koža, lokacija: Maligni melanom

- Nivo in globina invazije
 - Clark
 - **Breslow**
- Radialna rast
- Vertikalna rast
- **Mitoze**
- **Ulceracija**
- Pigmentacija
- Limfocitna infiltracija
- Regresija
- Spremljajoč melanocitni nevus
- Vaskularna invazija
- Satelitski infiltrati
- Kirurški robovi
- Koža zunaj tumorja

Debelina melanoma (Breslow)

- Najpomembnejši neodvisni napovedni dejavnik
- Osnova za določanje stadija T
- Merimo v milimetrih, na eno decimalno mesto
- Princip merjenja:
 - od zgornjega dela granularnega sloja do nagloblje ležečega malignega melanocita
 - od dna ulceracije do najgloblje ležečega malignega melanocita

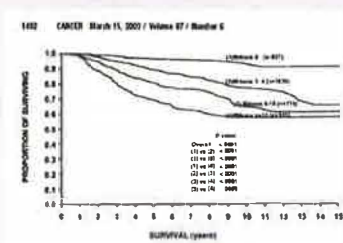
Ulceracija

- Drugi najpomembnejši neodvisni napovedni dejavnik
- Defekt celotnega epidermisa (odsotnost stratum korneum in bazalne membrane)
- Prisotnost reaktivnih sprememb (nevtrofilni granulociti, fibrin)
- Reaktivne spremembe okolišnjega epidermisa (atrofija, hiperplazija)
- Odsotnost travme oz. nedavnega kirurškega posega

Število mitoz

(za melanome v vertikalni fazi rasti)

- Število na 1 mm²
- Zelo pomemben neodvisni napovedni dejavnik



Azzola MF et al, 2003

Mitotična aktivnost

- Določitev nujna na vseh primarnih melanomih
- Poiščemo področje v dermisu z največjim številom mitoz, izrazimo s celo številko
- Preštejemo mitoze v tem polju in sosednjih poljih, do skupne površine 1mm²
- Ne izražamo več števila mitoz na 10 vidnih polj
- Ne izražamo povprečnega števila mitoz na mm²

Klasifikacija melanoma glede na T

T1a	≤1mm	brez ulceracije in mitoz <1/mm ²
T1b	≤1mm	z ulceracijo ali mitoz >1/mm ²

Regresija

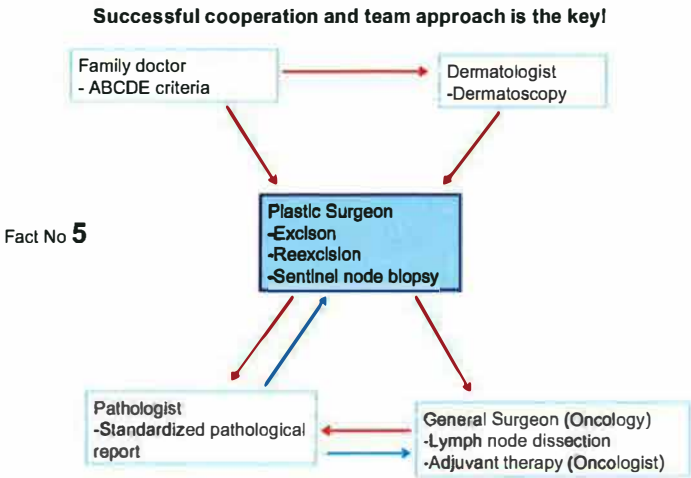
- Izginevanje melanomskih celic v dermisu
- Fibroza
- Vnetje
- Pomnožene drobne žile
- Melanofagi in inkontinenca melaninskega pigmenta
- Napovedni pomen ?

Primer histološkega izvida za bolnika z melanomom

- Koža desne rame, ekscizija: Maligni melanom, Clark III, globina invazije 0,6 mm (Breslow). Prisotna je radialna rast površinsko rastočega tipa. Prisotna je vertikalna rast epitelioidno-celičnega tipa. V dermalni komponenti je 1 mitoz na mm². Ni ulceracije. Pigmentacija tumorja je blaga. V bazi tumorja ni limfocitne infiltracije. Ni zankov regresije tumorja. Prisoten je spremeljajoč mešani (compound) melanocitni displastični nevus. Ni vaskularne invazije. Ni satelitskih mikroinfiltratov. Stranski kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani. Tumor je oddaljen 5,5 mm od stranskega resekcijskega roba. Kirurški rob v globini ni tumorsko infiltriran. Koža zunaj tumorja je brez posebnosti. pT1b

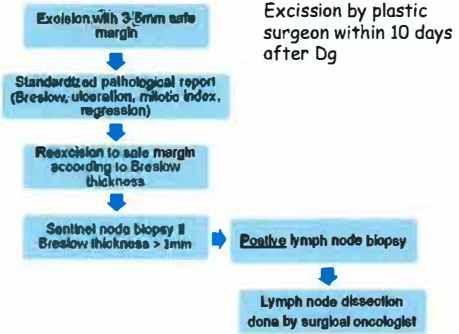
Sklepi

- Pogostost melanoma v Sloveniji narašča
- Nujnost usklajenega delovanja
 - Referenčni centri
- Pomen patologa
 - Postavitev pravilne diagnoze
 - Opredeliti napovedne dejavnike



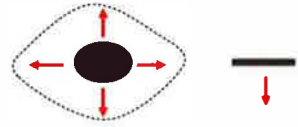
Plastic Surgery Protocol

In cooperation with dermatologist and oncological surgeon we suggested the tasks of each team.



Safe margin

T	Breslow thickness	Safe margin
pTis	melanoma in situ	5 mm
pT1	0 - 1 mm	1 cm
pT2	1 - 2 mm	1-2 cm
pT3-4	> 2 mm	2 cm



Sentinel node biopsy

- Done within 3 months after primary excision if Breslow thickness is >1 mm.

Nuclear medicine report

In lymphoscintigraphy a radioactive substance is injected into the skin near the scar from primary excision.

The radioactive substance flows through the lymph ducts and is taken up by lymph nodes. It is used to find the sentinel lymph node (the first node to receive lymph from a tumor), which may be removed and checked for tumor cells.

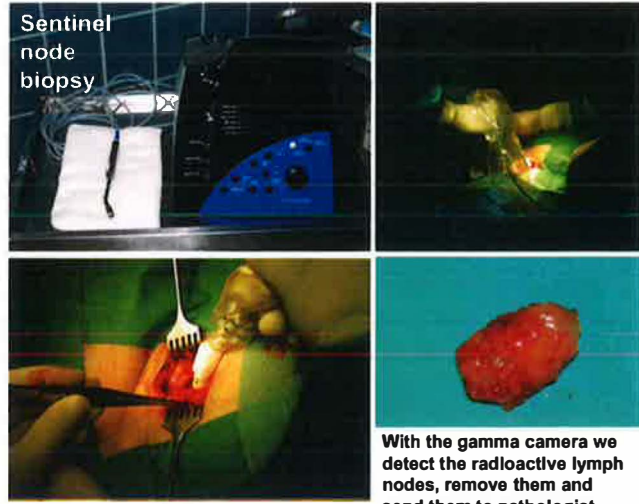
Sentinel node biopsy



During reexcision we inject Patent blue, thus the sentinel lymph nodes are colored as well.

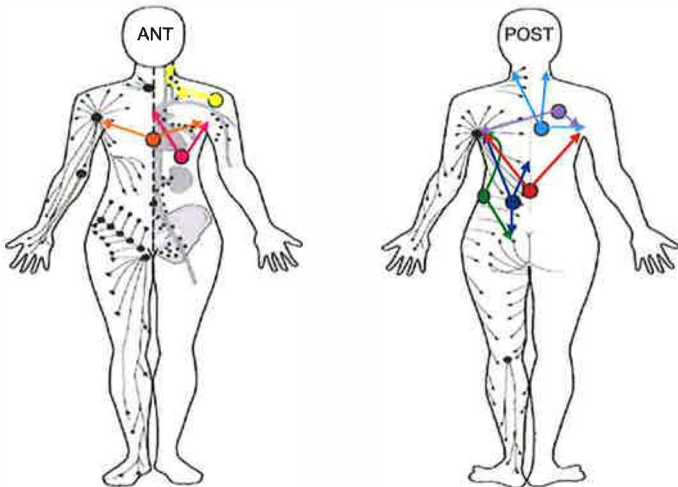


Sentinel node biopsy



With the gamma camera we detect the radioactive lymph nodes, remove them and send them to pathologist.

Uncommon lymph pathways (2)



Recognition at first sight

ABCDE criteria!

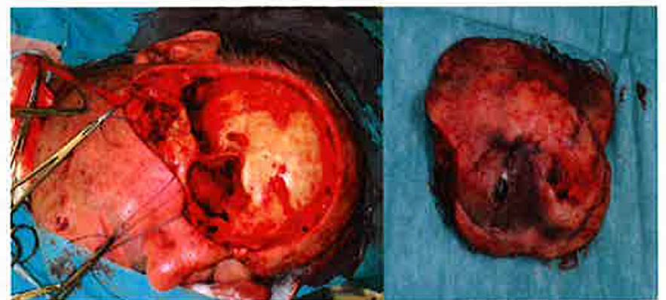


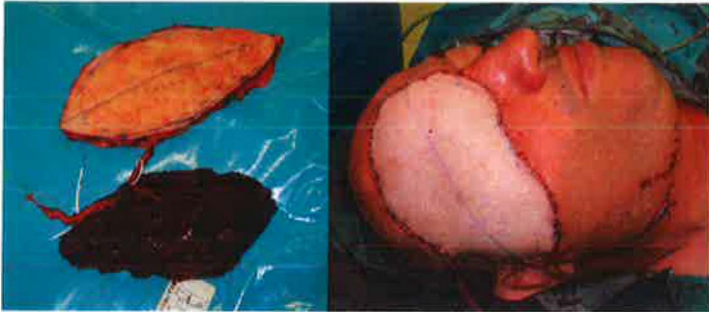
Recognition at first sight

ABCDE criteria!

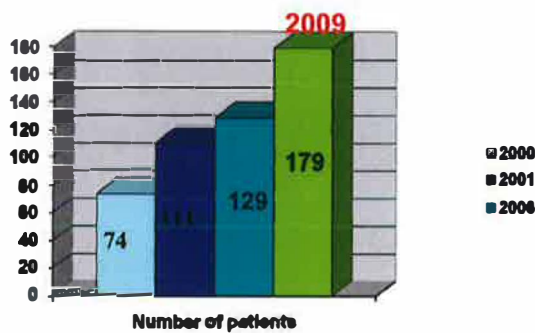


ABCDE criteria ?

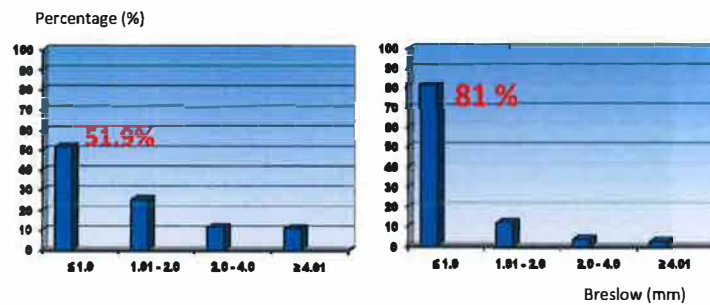




Melanoma - 2000, 2001, 2006 and 2009 -



Melanoma 2006 & 2009 - Breslow -



Conclusion

- In 2009 **39 %** more people with melanoma were treated at plastic surgery department in comparison to year 2006.
- Pathohistological report showed that we operated **81%** melanoma patients, whose Breslow thickness was $\leq 1, 0$ mm, thus lymph node surgery was not needed (in 2006 the same Breslow thickness was represented in **52 %**).
- Sentinel node biopsy was performed only in **8 %** of melanoma patients (in 2006 in **36%**).

Conclusion

The incidence of melanoma is growing, however people's awareness of the disease as well as prevention strategies are getting better!

Maligni melanom – kirurško zdravljenje

Marko Hočevar
Onkološki inštitut

Melanom - kirurgija

- Primarna lezija
- Regionalne bezgavke
- In transit metastaze
- Oddaljene metastaze

Primarna lezija

- Ekscizijska biopsija
 - Varnostni rob 2-5 mm
- Incizijska biopsija/punch biopsija
 - Celotna debelina najbolj suspektnega dela
- Ablacija nohta (subungualni melanom)

Primarna lezija - histologija

- Benigno
- In situ melanom } 2-5 mm
- Invazivni melanom —• ≥1 cm

Primarna lezija - radikalna ekscizija

- [Veronesi U](#) N Engl J Med. 1988 ;318(18):1159-62.
 - <2 mm 1-3 cm
- [Balek CM](#) Ann Surg Oncol. 2001 ;8(2):101-8.
 - 1-4 mm 2-4 cm
- [Rimghoer U](#) Cancer. 1996 ;77(9):1809-14.
 - 0.8-2 mm 2-5 cm
- [Thomas JM](#) N Engl J Med. 2004 ;350(8):757-66.
 - > 2 mm 1-3 cm
- [Haigh PJ](#) Can J Surg. 2003 Dec; 46(6): 419-26.
- [Zitelli JA](#) J Am Acad Dermatol. 1997 ;37(3):422-9.
 - Večina <1.5 mm
 - 6 mm (83%)
 - 9 mm (95%)
 - 12 mm (97%)

Primarna lezija - radikalna ekscizija

- Melanom in situ 5 mm
- Melanom < 1 mm 1 cm
- Melanom 1-4 mm 1-2 cm
- Melanom > 4 mm ≥2 cm

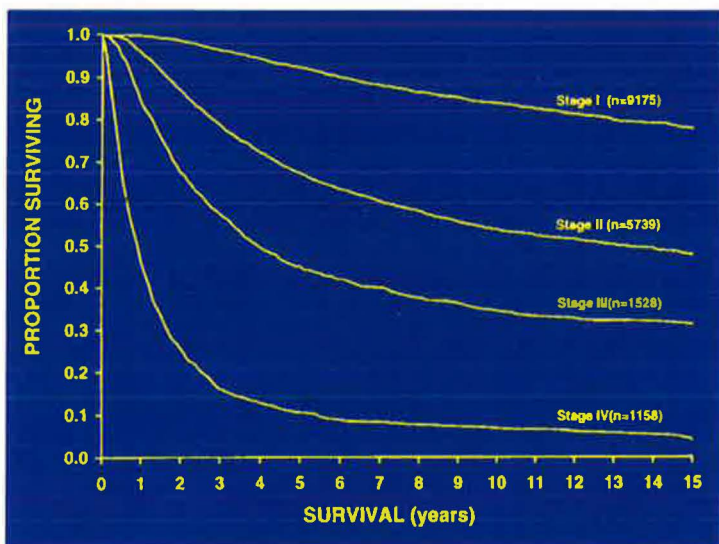
Melanom - kirurgija

- Primarna lezija
- Regionalne bezgavke
- In transit metastaze
- Oddaljene metastaze

Melanom – regionalne metastaze

- Najpomembnejši prognostični dejavnik
- 65% bolnikov → sistemski razsoj

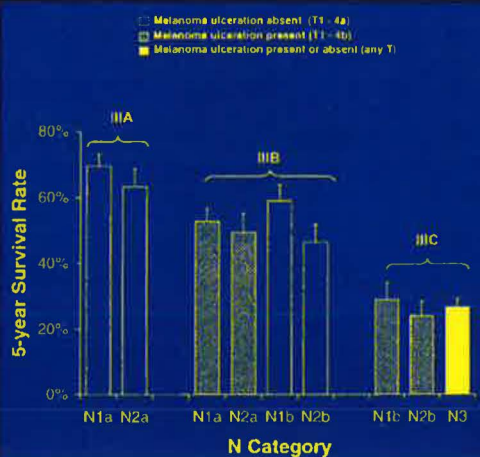
Shaw HM Pathology 1985: 17 271-274



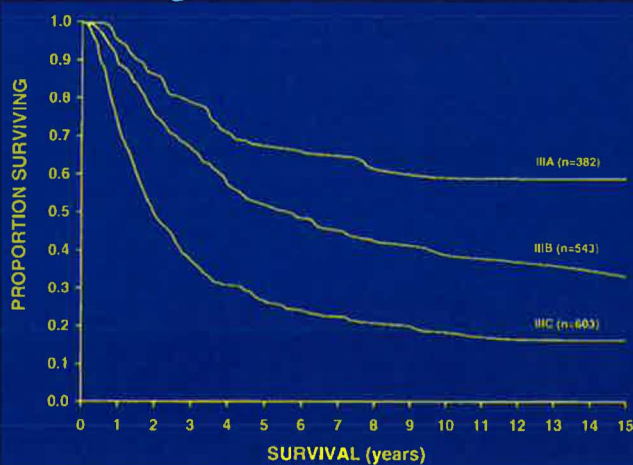
Melanoma TNM Classification

N1	1 node	a micrometastasis b macrometastasis
N2	2-3 nodes	a: micrometastasis b: macrometastasis c in transit met(s)/satellite(s) without metastatic nodes
N3	4 or more metastatic nodes, or matted nodes, or in transit met(s)/satellite(s) with metastatic nodes	

Regionalne metastaze



Regionalne metastaze



Regionalne metastaze

Klinično ugotovljene

- Radikalna limfadenektomija
 - En-block odstranitev celotne bezgavčne lože

Klinično okultne

- SLNB (biopsija sentinel bezgavke)

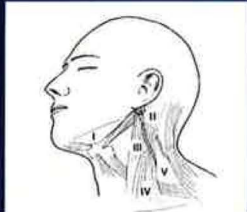
Radikalna limfadenektomija

- Vrat (≥ 15 LN)
- Aksila (≥ 10 LN)
- Ingvine (≥ 5 LN)

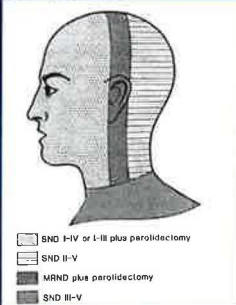
Vratna limfadenektomija

Kompletna

- RND
 - I (XI. nerve)
 - II (XI. nerve, SCM)
 - III (XI. nerve, SCM, jugular vein)

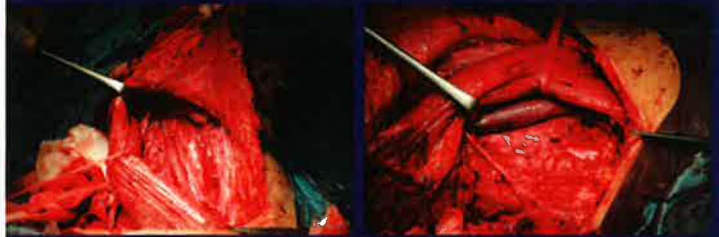


Selektivna



O'Brien CJ, Head&Neck 1995; 17: 232-241.
Shah JP, Am J Surg 1991; 162: 320-323.

Vratna limfadenektomija

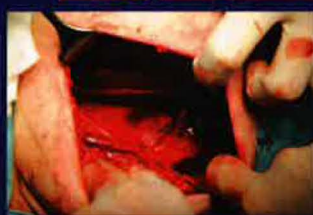


- Nivoji I-III
- Nivoja V, V



Aksilarna limfadenektomija

- Kompletna
 - Nivoji I-III



Ingvinalna limfadenektomija

- Superficialna (ingvinalna)
- Globoka (ingvinoiliakalna)



Biopsija sentinel bezgavke

- Nuklearna medicina
- Kirurgija
- Patologija
- Bolnik



Biopsija sentinel bezgavke

Nuklearna medicina



limfoscintigrafija



Biopsija sentinel bezgavke

kirurgija



Biopsija sentinel bezgavke

patologija

serijsko rezanje
imunohistokemija
RT-PCR

Biopsija sentinel bezgavke

Bolnik



individualni pristop
minimalno invaziven
↑ histopatološka občutljivost

Biopsija sentinel bezgavke

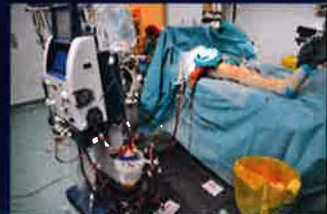
- Breslow > 1mm
- Breslow < 1 mm
 - Ulceracija
 - Mitoze $\geq 1/\text{mm}^2$

Melanom - kirurgija

- Primarna lezija
- Regionalne bezgavke
- In transit metastaze
- Oddaljene metastaze

In transit metastaze

- ↓ število majhnih in-transit metastaz (< 5)
 - kirurška ekscizija z minimalnim negativnim robom
- številne in/ali velike in-transit metastaz na udih
 - Isolated limb perfusion (ILP)
 - Hipertermija (40-41°C)
 - Melfalan (phenylalanine mustard) +/-TNF
 - EKC (perfuzor, oksigenator)
 - transfuzija
 - Isolated limb infusion (ILI)
 - Hipertermija (40-41°C)
 - Melfalan, D actinomycin
 - Interventni radiolog
 - Ni transfuzije



Melanom - kirurgija

- Primarna lezija
- Regionalne bezgavke
- In transit metastaze
- Oddaljene metastaze

Metastazektomija

- Solitarne metastaze
 - CŽS
 - pljuča
 - jetra
 - vranica
 - mehka tkiva
- Ileus



MESTO RADIOTERAPIJE V ZDRAVLJENJU MELANOMA

Primož Strojan

Sektor radioterapije
Onkološki inštitut Ljubljana

21.10.2011

UVOD

70 leta – OBNOVLJENO ZANIMANJE ZA RT:

- Moderne (MV) radioterapevtske naprave in računalniški sistemi za načrtovanje obsevanj kontrolno kakovosti
- Nova spoznanja o radiobioloških značilnostih melanoma
- Klinične izkušnje



UVOD

RT DANES:

- Najbolj učinkovit ne-kirurški način zdravljenja
- Lokoregionalno zdravljenje



**INTEGRALNI DEL
MULTIDISCIPLINARNE
OBRAVNAVE BOLNIKOV Z
MELANOMOM**

RADIOBIOLOGIJA RT DOZA VS. UČINEK

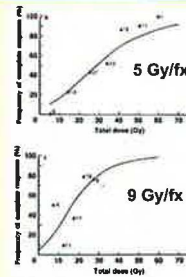


Fig 3. The sigmoidal relationship as the 5 Gy/fx group (□) and the 9 Gy/fx group (●) are shown for tumor size and control probability. The solid lines represent the sigmoidal relationship as predicted from the model of the tumor size. The error bars represent the standard deviation of the tumor size. The error bars represent the standard deviation of the control probability. The error bars represent the standard deviation of the tumor size. The error bars represent the standard deviation of the control probability.

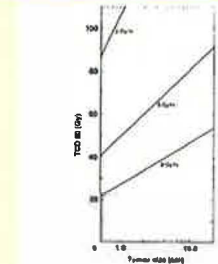


Fig 4. Estimated total dose to control 80% of tumors (TC80) as a function of tumor size. Lines are given for 2, 5, and 9 Gy/fx. Note that even small lesions require very high dose levels to obtain a TCP of 80%.

Benitez et al. Radiat Oncol 1989; 14: 169-82

RADIOBIOLOGIJA INTRINZIČNA RADIOSENZIBILNOST

- Visoka zmožnost popravila subletalnih okvar DNA
- Vloga:
 - glutaciona
 - imunski odgovor
 - oksigenacija
 - nagnjenost k apoptozi
- Nizko razmerje α/β (toda širok IZ → velika variabilnost med tumorji v občutljivosti na različne režime frakcionacije)

RADIOBIOLOGIJA FRAKCIONACIJA

	ODGOVOR NA NA RT	
	<4Gy/odmerek	≥4 Gy/fx
Halbermalz, 1976	21%	92%
Overgaard, 1980	35%	81%
Harwood, 1981	25%	71%
Katz, 1981	27%	72%
Strauss, 1981	46%	81%
Doss, 1982	39%	67%
Overgaard, 1986	42%	86%
SKUPAJ	64/176 (36%)	254/309 (82%)
Kožni zasevki	73%	84%
Kožni & bezgavčni zasevki	49%	75%
Možganski zasevki	38%	50%
SKUPAJ	224/435 (51%)	463/636 (73%)

Povzeto in modificirano iz: Ballo MT, Ang KK. Surg Clin North Am 2003; 83: 323-42.
Trotti A, Peters LJ. Ann Plast Surg 1992; 28: 39-44.

RADIOBIOLOGIJA FRAKCIONACIJA

So visoke doze/fr res učinkovitejše???

- **Ie ena randomizirana raziskava: RTOG 83-05**
(Sause et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20: 429-32)
 - RT režim (126 bol.): 50 Gy/20 fr vs. 32 Gy/4 fr
 - brez razlike v deležu odgovorov na RT (PO+DO \approx 60%)
 - ni podatkov o trajanju odgovorov
- **Retro/prospektivne raziskave (pooperativna RT):**

RAZISKAVA	LOK	ST. BOL.	D/FR	RECIDIVI
Corry, 1999	vsa	42	2 Gy	10%
Burmelster, 2006	vsa	234	2.4 Gy	6.8%
Chang, 2006	vsa	14	1.71-2 Gy	12%
		41	6 Gy	ni razlike med skupinama

INDIKACIJE ZA RT

- 1) RT KOT PRIMARNO ZDRAVLJENJE
- 2) ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT
- 3) RT KOT DEL PALIATIVNEGA ZDRAVLJENJA

INDIKACIJE RT KOT PRIMARNO ZDRAVLJENJE

REDKO:

- bolniki v slabem splošnem stanju
- bolniki ki so odklonili predlagano operacijo
- obsežen *lentigo maligna* melanom kože obraza
- primarni *mukozni* melanom

LENTIGO MALIGNA MELANOM



Harwood AR. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9: 1019-21.
Schmid-Wendtner MH et al. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 477-82.

Farsbad A et al. Br J Dermatol 2002; 146: 1042-6.

RT LMM JE UČINKOVIT NAČIN ZDRAVLJENJA S KURATIVNIM POTENCIALOM

ALTERNATIVA KIRURGIJI, KADAR BI TA POVZROČILA POMEMBNO FUNKCIONALNO IN/ALI KOZMETIČNO OKVARO

MUKOZNI MELANOM



Terapija izbora: KIRURGIJA

RT:

➤

➤ **najbolj učinkovit način zdravljenja neresektabilne bolezni**

➤

➤

Ballo M, Ang KK. Surg Clin N Am 2003; 323-42.
Mendenhall WM et al. Am J Clin Oncol 2005; 59: 626-30.
Krengli M et al. Crit Rev Oncol Hematol 2008; 65: 121-8.

<0.5% vseh primerov melanoma
 \approx 8.5% nekožnih melanomov
 \approx 50% se jih nahaja v področju G&V

INDIKACIJE ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

Po operaciji:

- **primarnega tumorja**
- **področnih metastaz**

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

Po operaciji **primarnega tumorja**:
visoko tveganje za lokalno ponovitev po sami KRG

- bližnji/pozitiven resekcijski rob (re-operacija ni možna)
- zgodnji ali multipli lokalni recidivi
- obsežna satelitoza

Johnson CR et al. Cancer 1983; 51: 226-32
Kelly JW et al. Ann Surg 1984; 200: 799-823
Leota P et al. Arch Surg 1991; 126: 1461-8
Stevens G et al. Cancer 2000; 88: 88-94
Cooper JS et al. Cancer J 2001; 7: 498-502

- **desmoplastični primarni Tu G&V** (kadar ni mogoče doseči ustreznega kirurškega robu)

Smithers BM et al. World J Surg 1992; 16: 186-90.
Quinn MJ et al. Cancer 1998; 83: 1128-35.

- **mukozni melanom G&V**

MUKOZNI MELANOM



<0.5% vseh primerov melanoma
≥0.5% of nekožnih melanomov
≥50% se jih nahaja v področju G&V

Terapija izbora: **KIRURGIJA**

→ **LRR ≈50%**

RT:

- ▷ **verjetno izboljša LK še posebej po neradikalni resekciji**
- ±
- veliki primarni Tu
- perineuralna invazija
- primarni Tu v nosni votlini/obnosnih sinusih

- ▷ **vloga elektivne RT bezgavčnih reglj = ?**
- ▷ **brez vpliva na preživetje**

Ballo M, Ang KK. Surg Clin N Am 2003; 323-42.
Mendenhall WM et al. Am J Clin Oncol 2005; 58: 626-30.
Krengli M et al. Crit Rev Oncol Hematol 2008; 65: 121-8.

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

Po operaciji **področnih zasevkov v bezgavkah**

- Neradikalna operacija
- Ekstrakapsularno širjenje Tu
- Premer prizadete bezgavke ≥3→4 cm
- Multiple prizadete bezgavke ≥1→3
- Recidiv po predhodni operaciji

RR
≤60%

Surgery			Surgery plus radiotherapy		
Author, year ^a	No. of pts	Local tumor recurrence (%)	Author, year ^a	No. of pts	Local tumor recurrence (%)
Parotid & subT					
Brzecki, 1994 ^b	28	50	Ang et al., 1999 ^d	95	8
Calabro et al., 1989 ^c	287	15	O'Riain et al., 1992 ^e	45	7
O'Brien et al., 1997 ^f	107	19	Sirojan et al., 2000 ^g	21	14
Sitka et al., 2000 ^h	196	14	Ballo et al., 2002 ⁱ	160	8
Pidhorecky et al., 2001 ^j	44	43	Sirojan et al., 2010 ^k	45	18
Sirojan et al., 2010 ^l	42	40	Total	366	10
Total	704	20			
Artila					
Bowber et al., 1982 ^m	23	14	Ballo et al., 2002 ⁿ	89	10
Calabro et al., 1989 ^c	438	15	Beard et al., 2009 ^o	200	10
Pidhorecky et al., 2001 ^j	116	30	Total	289	10
Kretschmer et al., 2001 ^p	63	18			
Total	610	17			
Oron					
Bowber et al., 1982 ^m	36	8	Ballo et al., 2004 ^q	40	23
Kisico et al., 1987 ^r	44	34	Galjovic-Alorvaj et al., 2011	36	14
Calabro et al., 1989 ^c	276	17			
Hughes et al., 2006 ^s	132	19			
Pidhorecky et al., 2001 ^j	93	19			
Kretschmer et al., 2001 ^p	104	34			
Allan et al., 2008 ^t	72	8			
Total	757	20			
All sites					
Bowber et al., 1982 ^m	66	19	Damstra et al., 1993 ^v	26	12
Calabro et al., 1989 ^c	1000	16	Cony et al., 1999 ^w	42	21
Miller et al., 1997 ^x	55	18	Sharma et al., 2000 ^y	174	11
Monson et al., 1993 ^z	48	52	Chen et al., 2004 ^{aa}	40	8
Pidhorecky et al., 2001 ^j	253	29	Fuhrmann et al., 2001 ^{ab}	58	16
Mayer et al., 2002 ^{ac}	140	14	Chang et al., 2006 ^{ad}	54	12
Henderson et al., 2009 ^{ae}	108	26	Damstra et al., 2006 ^{af}	234	7
Agrawal et al., 2009 ^{af}	106	40	Ballo et al., 2008 ^{ag}	466	8
Total	1777	21	Henderson et al., 2009 ^{ae}	133	18
			Agrawal et al., 2009 ^{af}	509	10
			Total	1778	11

Sirojan P. Radiol Oncol 2010.

INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

Henderson MA, Burmeister B, Thompson JF, Di Iullo J, Fisher R, Hong A, et al. Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: results of an intergroup randomized trial (ANZMTG 01.02/TROG 02.01). J Clin Oncol 2009; 27 (Suppl): LBA9084.

Stadij III,
Visoko tveganje za RR

KRG

Št. N+:
- parotis ≥1
- vrat/aksila ≥2
- dišnja ≥3
PBK+
Naj. premer:
- vrat/aksila ≥3 cm
- dišnja ≥4 cm

OBS RR 34/108 = 31.5%

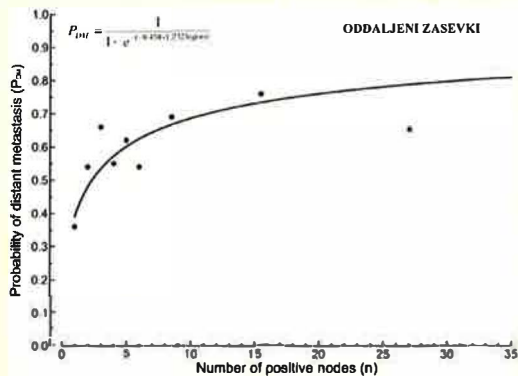
Medlani čas spremljanja = 27 mos Mediano preživetje: P = 0,14

RT RR 20/109 = 18.4%
RO 1.77, 95% IZ = 1.02-3.08
P=0.041

- Pri 50-60% se bodo pojavile oddaljeni zasevki
- Ni izboljšanja preživetja



KDAJ ne obsevati?



INDIKACIJE

ADJUVANTNA/POOPERATIVNA RT

ZDRAVLJENJE REZIDUALNE BOLEZNI:

➤ Po BVB₊

(Bonnen et al, Cancer 2004; Ballo et al, Head Neck 2005)

➤ Po tehnično neustrezni operaciji

(ekscizija klinično evidentne bezgačne metastaze)

potrebna je dodatna, bolj obsežna operacija, ki pa ni izvedljiva ali nanjo bolnik ne pristane

(Ballo et al, Head Neck 2005)

INDIKACIJE

RT KOT DEL PALIATIVNEGA ZDRAVLJENJA

KDAJ?

➤ kirurgija:

- ni možna (neoperabilni zasevki, slabo splošno stanje bolnika)
- neučinkovita (multipli zasevki, multilorganska prizadetost)

KAJ?

- vse vrste zasevkov (kožni, bezgavčni, kostni, visceralni...)

ZAKAJ?



Zmanjšati znake & simptome, ki jih povzročata bolezen

RT TEHNIKE

➤ telekobalt / linearni pospeševalnik / RTG potoni / elektroni

➤ RT režimi:

A/ KURATIVEN NAMEN

- 6 Gy/fr → TD=30-36 Gy

- ↑ tveganje za nastanek edema, 2.5 Gy/fr → TD=45-50 Gy

2.0 Gy/fr → TD=60-70 Gy

B/ PALIATIVEN NAMEN

- višje dnevne fr, 4-10 Gy

- nižja skupna TD (10x3 Gy, 5x4 Gy, 2x8Gy)



RT REŽIM prilagojen:

- BOLNIKU
- KLINIČNI SITUACIJI

ZAKLJUČKI

- 1) KIRURGIJA
- 2) Neradikalna KRG in/ali neugodni prognostični dejavniki → ADJUVANTNO zdravljenje
- 3) RT = učinkovita (kurativna, paliativna) & varna

NEPOGREŠLJIV DEL
MULTIDISCIPLINARNE OBRAVNAVE
BOLNIKOV Z MELANOMOM

ADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

- IFN- α 2b v visokih odmerkih je edini izkazal učinkovitost v adjuvantnem zdravljenju bolnikov z melanomom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. Tovrstno zdravljenje podaljša celokupno preživetje in preživetje do ponovitve bolezni.

REZULTATI KLINIČNIH RAZISKAV

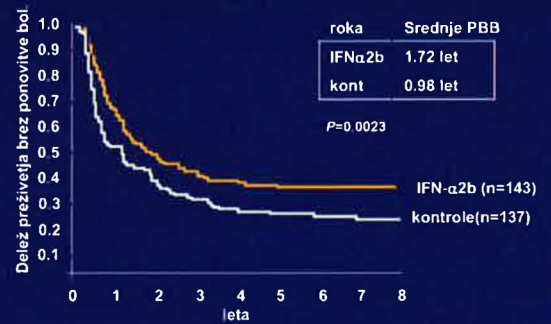
Črna raziskava (Efficacy)	n	Primerjava (n:n)	Primerjava (n:n)	Primerjava (n:n)	Primerjava (n:n)
E1684 (E1684)	263	287	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)
SW1401 (SW1401)	373	382	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)
WH0519 (WH0519)	312	310	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)
E1601 (E1601)	333	333	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)
E1600 (E1600)	333	333	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)
E1602 (E1602)	333	333	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)
E1603 (E1603)	333	333	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)
E1604 (E1604)	333	333	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)
E1605 (E1605)	333	333	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)	IFN- α 2b (3MI) / IFN- α 2b (1MI) / IFN- α 2b (0MI)

REZULTATI E1684

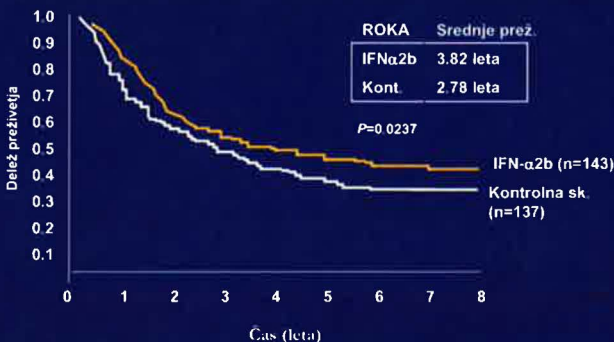
Vpliv visokodoznega IFN- α 2b pri 6.9 letnem sledenju:

- Značilno izboljša srednje preživetje brez ponovitve bolezni
 - ▶ 1.72 leta vs. 0.98 leta ($P=0.0023$)
- Izboljša srednje celokupno preživetje
 - ▶ 3.82 leta vs. 2.78 leta ($P=0.0237$)
- 5-letno PBB: 37% vs. 26%
- 5-letno CP: 46% vs. 37%

PREŽIVETJE BREZ PONOVIČNE BOLEZNI



CELOKUPNO PREŽIVETJE



RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE

- Kardiovaskularne bolezni
- Pulmonarne bolezni
- Jetrna disfunkcija
- Metabolne bolezni
- Psihiatrična stanja
- Slabo nadzorovana sladkorna bolezen
- Nepravilnosti delovanja ščitnice
- Autoimune bolezni

NAJPOGOSTEJŠI NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA z IFN- α 2b

Simptomi

Fatigue
Mialgija
Glavobol
↑ TT
Mrzlica

Gripozni sindrom

Nausea/Vomiting
Diareja
Spr. volje/depresija
Anoreksija

Znaki

Neutopenija/
↑ AST/ALT
Alopecija

Obvladovanje neželenih učinkov

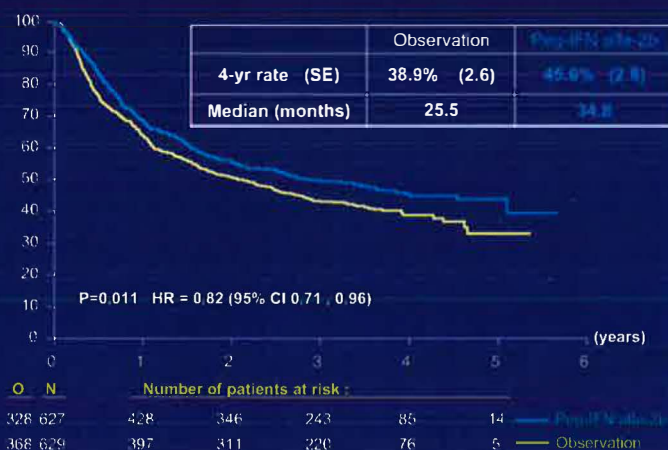
- Uporaba paracetamola, antiemetikov
- Dobra hidracija
- Nesteroidni antiревmatiki pri glavobolu in mialgiji
- Pomen prehrane in prehranjevanja
- Zgodnja detekcija depresije
- Pravilne nega suhe kože

Učinkovito zdravljenje

je mogoče le z:

- Edukacijo bolnikov, podporo, motivacijo
- Sodelovanje bolnikov → večja dobrobit zdravljenja
- Zaupanje

Relapse-Free Survival (ITT)



- PEG intron ima manj neželenih učinkov, aplikacije so samo enkrat tedensko, kar pomeni večjo kakovost življenja bolnikov.
- Jasno izražena dobrobit na podaljšanje časa do ponovitve bolezni, rezultati preživetja še niso na voljo, saj je še premalo dogodkov za dokončno analizo.

ZAKLJUČKI

- Zdravljenje bolnikov z melanomom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni z IFN- α 2b v visokih odmerkih po operaciji podaljša celokuno preživetje in preživetje do ponovitve bolezni.
- Glede na rezultate E1684 je zdravljenje z IFN- α 2b bilo registrirano v ZDA in v Evropi.
- IFN- α 2b v visokih odmerkih je edino priporočeno adjuvantno zdravljenje.

Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma

Janja Ocvirk

Prognoza

- Neozdravljiva bolezen
- Slaba prognoza
- Srednje preživetje z metastatsko boleznijo ~ 7- 9 mesecev
- 5- letno preživetje < 4 %

Metastatski melanom

- Srednja starost ob diagnozi 40- 50 let
- Srednje preživetje ~ 9 mesecev:
 - Nevisceralne metastaze ~ 14 mesecev (M1a) in ~ 16 mesecev (M1b- pljuča)
 - Visceralne metastaze ~ 7 mesecev (M1c)
- Preživetje odvisno od:
 - mesta prvega razsoja
 - števila metastatskih lokalizacij
 - odgovora na zdravljenje

Sistemsko zdravljenje

- Sistemska kemoterapija v monoterapiji
- Kombinirana sistemska kemoterapiji v kombinaciji z imunoterapijo in hormonsko terapijo
- Tarčna zdravila

Kemoterapija

- SISTEMSKA MONOKEMOTERAPIJA
 - Dakarbazin, temozolomid
 - Analogi platine
 - Analogi nitrozaureje
 - Vinka alkaloidi
 - Taksani

Dakarbazin

- objektivni odgovor na zdravljenje v 8- 20 %
- ~ 5% popolnih odgovorov
- srednje trajanje odgovorov 4-6 mesecev
- Nobena klinična raziskava faze III ni pokazala pomembno daljšega preživetja z zdravljenjem z DTIC vs BSC
- Edini odobren citostatik za zdravljenje metastatskega melanoma
- Obvladljivi neželeni učinki

Temozolomid

- Analog dakarbazina
- V obliki tablet
- Prehaja skozi krvno-možgansko bariero
- Podobno učinkovit kot DTIC
- Manj ponovitev bolezni z napredovanjem v CŽS
- Ne izboljša pomembno preživetja in odgovora na zdravljenje v primerjavi z DTIC

- Analogi platine:
 - cisplatin, karboplatin učinkovita v 15-19%, nekajmesečno trajanje odgovora
 - oksaliplatin neučinkovit
- Analogi nitrozaureje: karmustin, lomustin, semustin, fotemustin- najučinkovitejši odgovor v 20-25%, popolni odgovor v 5-8%
- Vinka alkaloidi: odgovor v 14%
- Taksani: odgovor v 16-17%

Odgovor (%)

Terapija	popolni	celokupni
monokemoterapija	< 5	10- 20
imunoterapija	< 5	10- 20
kombinirana kemoterapija	~ 5	20- 40
kemoimunoterapija	10- 20	40- 60

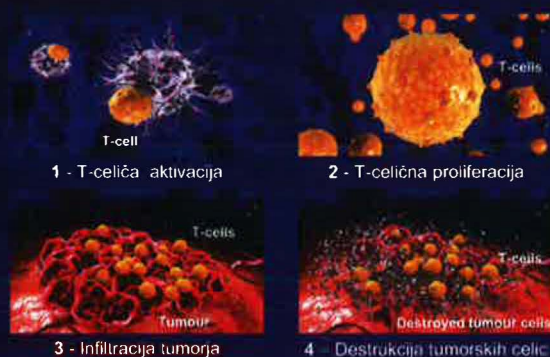
Možne tarče so:

- Mehanizmi apoptoze
- Proteinske kinaze (BRAF kinaza)
- Napake na molekularnem nivoju (metilacije genov, povečano izražanje Bcl- 2, kaspaze 1)
- Angiogeneza
- Imunski odgovor

Tarčna zdravila

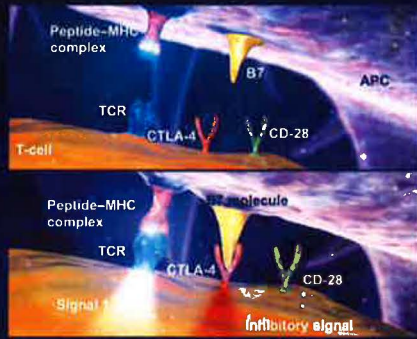
- Multitarčna zdravila (sorafenib, sunitinib)
- Oblimersen
- Protitelesa proti CTLA- 4 (ipilimumab, tremelimumab)
- Zaviralci BRAF kinaze (vemurafenib)
- Protitelesa proti $\alpha\beta 3$ integrinu
- Zaviralci angiogeneze

Želeni T-celični odgovor na tumor



Tumorji imajo sposobnost, da zaobidejo imunski sistem in T-celično aktivacijo. Strategija imunoterapije je opajanje naravnega odgovora

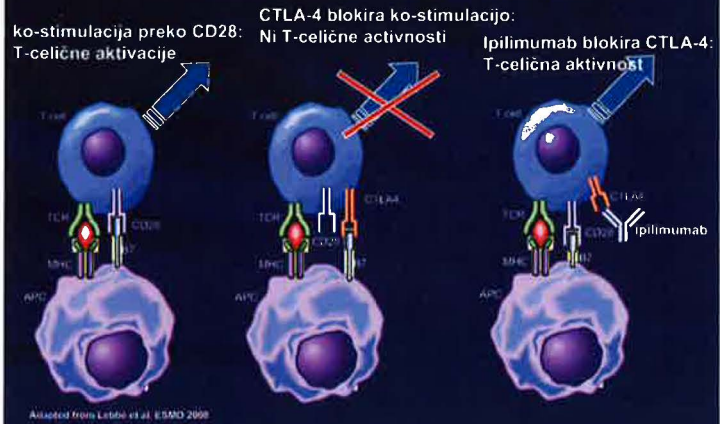
Delovanje CTLA-4 pri imunskem odgovoru na tumor



Vezava B7 na CTLA-4 namesto na CD-28 prepreči ko-stimulacijski signal in inducira inhibični učinek na T-celično aktivacijo in proliferacijo.

(Gardini AM & Lohmeier EC. Clin Cancer Res 2007; 13(13):3945-3950)

Ipilimumab blokira negativni signal CTLA4

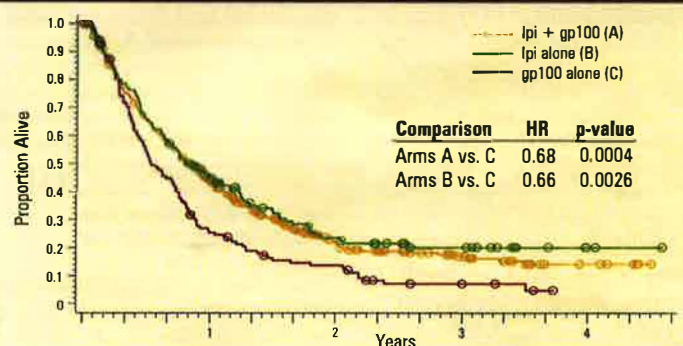


Adapted from Lebbe et al. ESMO 2009

Ipilimumab

- Protitelo proti CTLA- 4
- Klinična raziskava faze III:
- Ipilimumab+ gp 100 vs. Ipilimumab vs. Gp 100
- Dobrobit na preživetje (44% vs 46% vs 25%)., odgovor na zdravljenje, kontrolo bolezni (20,1% vs. 28,5% vs. 11%)
- Registracija zdravila v 2011

Kaplan-Meier Analysis of Survival



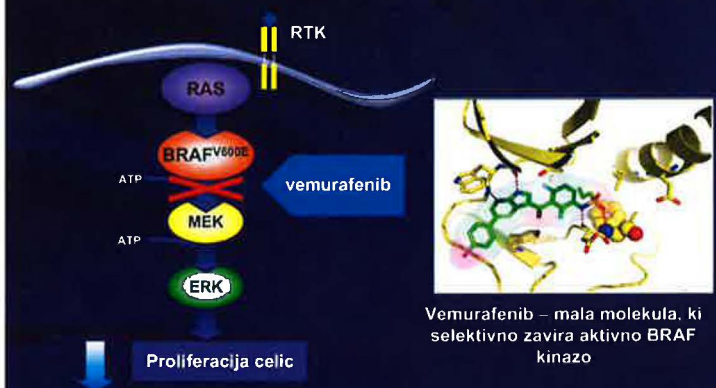
Survival Rate	Ipi + gp100 403 patients	Ipi + pbo 137 patients	gp100 + pbo 136 patients
1 year	44%	46%	25%
2 years	22%	24%	14%

Neželeni učinki ipilimumaba

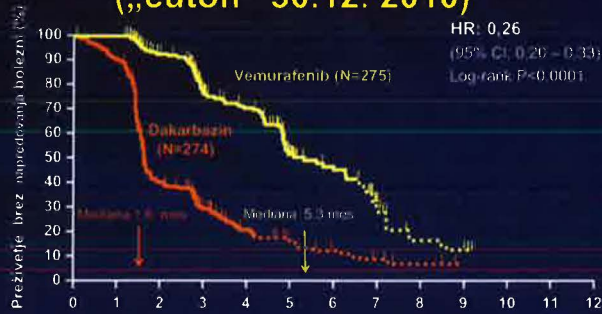
Večinoma nastajajo zaradi imunskega odgovora:

- Gastrointestinalni- driska, kolitis
- Kožni – srbečica, urtika
- Endokrini – hipotiroidizem, hipopituizarizem

Vemurafenib zavira BRAF^{V600E} kinazo



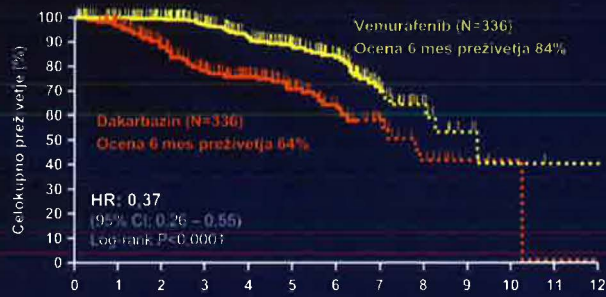
Preživetje brez napredovanja bolezni („cutoff“ 30.12. 2010)



Število bolnikov v spremljanju

	Meseci									
Dakarbazin	274	213	85	48	28	16	10	6	3	0
Vemurafenib	275	268	211	122	105	50	35	16	4	3

Celokupno preživetje („cutoff“ 30.12.2010)



Število bolnikov v spremljanju

	Meseci									
Dakarbazin	336	283	192	137	98	64	39	20	9	3
Vemurafenib	336	320	266	210	162	111	80	35	14	6

Najpogostejši neželeni učinki

- Izpuščaji
- Bolečina v sklepih
- Preobčutljivost na sonce
- Utrujenost
- Zvišani jeterni testi
- Keratoakantom
- Skvamozni karcinom kože

Zaključki BRIM3

- Stopnja objektivnega odgovora na zdravljenje pri bolnikih, ki so prejeli vemurafenib 9x višja v primerjavi s skupino bolnikov zdravljenih s kemoterapijo (48,4% proti 5,5%)
- Tveganje za smrt se je v skupini z vemurafenibom znižalo za 63% (p<0,0001)
- Tveganje za napredovanje bolezni se je zmanjšalo za 74% (p<0,0001)
- Izboljšanje celokupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni je bilo dokazano ne glede na spol, starost in dejavnike tveganja
- ●vladljivi neželeni učinki
- Zdravilo je odobreno s strani FDA, EMA odobritev predvidoma v začetku 2012

Zaključki

- Prognoza bolezni je slaba, srednje preživetje je nekaj mesecev.
- Dosedanja sistemsko zdravljenje je zelo malo učinkovito.
- Dakarbazin je edini citostatik, ki je standardno zdravljenje metastatskega melanoma
- Analog dakarbazina temozolomid je podobno učinkovit kot dakarbazin, manj je napredovanj bolezni v CZS

Zaključki

- Ipilimumab je prvo zdravilo, ki ima dobrobit na preživetje pri metastatskem melanomu.
- Vemurafenib statistično pomembno podaljša celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni ter poveča stopnjo objektivnega odgovora na zdravljenje pri bolnikih z BRAFV600E mutacijo.
- Tarčna zdravila v kombinaciji s kemoterapijo so v fazah kliničnih preizkušanj.

Melanom klinična pot

Marko Hočevar, Janja Oevirk, Primož Sirojan, Uroš Ahčan, Tanja Ručigaj, Borut Zgavce, Boštjan Luzar

Klinična pot – zakaj?

- definiramo optimalno zdravljenje
 - Kaj je potrebno narediti?
 - Kdo naj naredi?
 - Kako hitro?
- spremljamo primernost posamičnih postopkov zdravljenja
- merimo rezultate zdravljenja

Suspektna pigmentna lezija

V 4 tednih

Diagnostična ekscizija (2-5 mm)

plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog

V 3 tednih

Standardiziran histopatološki izvid

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
0	in situ melanom	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog (ob prvi kontroli)</i>	Siroka ekscizija (5mm) v 3 mesecih <i>Plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog</i>	Ni potrebno	Lokoregionalno kirurg 1x po eksciziji v 1 mesecu Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let nato 1x letno do konca življenja 1 obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	>95%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IA	T < 1mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog (ob prvi kontroli)</i> Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog</i> Ob simptomih in znakih ng pe UZ bezgavčne lože trebuha Citoloska punkcija	Siroka ekscizija (1 cm) v 3 mesecih <i>Plastični kirurg, dermatolog, splošni kirurg, kirurg onkolog</i>	Ni potrebno	Lokoregionalno kirurg 1x po eksciziji v 1 mesecu Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let nato 1x letno do konca življenja 1 obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	85%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Adjuvantno zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IB	T < 1mm ulceracija ali milozr 2 mm T 1.01-2 mm brez ulceracije	Kompletni pregled kože <i>Dermatolog (ob prvi kontroli)</i> Klinični pregled regionalnih bezgavk <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> Ob simptomih in znakih ng pe UZ bezgavčne lože trebuha Citoloska punkcija	Siroka ekscizija (1-2 cm) SLNB v 3 mesecih po diagnozi <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog</i> Pre. mer.: SLNB ob Stadij III	Ni potrebno	Lokoregionalno 3-4 mesece prvi 2let 3-5 mesecev 3-5 leto <i>Plastični kirurg, kirurg onkolog, juro leto</i> Ostala koža <i>dermatolog</i> 2x letno prvih 5 let nato 1x letno do konca življenja 1 obravnava 3-6 mesecev po eksciziji	89-91%

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IV	Oddajene metastaze brez CZS	Citološka punkcija Slikovne preiskave Rtg/CT prsneja koša UZ CT/ MRI abdominalni PET-CT Krvne preiskave Ostale slikovne preiskave ob simptomih in znakih	Prilativno Sistemsko zdravljenje Obssevamo Kirurgija ali Simptomatsko zdravljenje	Ob simptomih in znakih	<5 %

Stadij	Opis	Diagnostična obdelava	Zdravljenje	Kontrolni pregledi	5-letno preživetje
IV	Oddajene metastaze z CZS	Citološka punkcija Slikovne preiskave Rtg/pe Krvne preiskave = LDH Ostale slikovne preiskave ob simptomih in znakih	Prilativno Sistemsko zdravljenje ali neurokirurgija ali obssevamo Simptomatsko zdravljenje	Ob simptomih in znakih	<1 %

Arhitektura aplikacije

- Spletna aplikacija
- Skladna z zakonodajo o varovanju osebnih podatkov (ZVOP) – beležijo se podatki o tem kdo, kdaj in kaj je delal v aplikaciji
- Dostop do aplikacije z uporabniškim imenom in geslom, z možnostjo nadgradnje na avtentikacijo s certifikatom
- Centralna baza podatkov za vse vnesene izvide
- Možnosti izvoza podatkov v xls
- Nabor predpripravljenih poročil

Obrazec za vnos nove osebe

Osnovni pregled v aplikaciji

Obrazec za patologe

Obrazec za klinike

Patologija: Klinik:

Klinik: _____

BEZPEČNA BISTVINA BEZNAVNE

Ne Da

Datum biopsije: 10. 2. 2010

Interval od prvine etc. do biop.: dnevi...

Operater: ima se primate, z GA leta?

Število bezpečnih izid.: Bevi...

INTERVALNA BISTVINA BEZNAVNE

Ne Da

Število kontrol bezpaci.: Bevi...

Histologija kontrol bezpaci.: Bevi...

Število pozitivnih kontrol bezpaci.: Bevi...

KOMPLETNA LIMFADENOTOMIJA

Ne Da

Število odstranih bezpaci.: Bevi...

Št. pozitivnih nekontrol bezpaci.: Bevi...

NEVUSNE DOKAZILICE

Ne Da



16. 01. 2012



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

KATEDRA ZA ONKOLOGIJO
SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
Sekcija internistične onkologije

se zahvaljuje glavnemu sponzorju:

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

ter ostalim sponzorjem:

Pharmaswiss, Merck, Roche, Novartis, Amgen, Janssen, Glaxo
Smith Kline, Pfizer

pri organizaciji 7. šole o melanomu.